



ビロイ[®]投与 マニュアル

独立行政法人国立病院機構
北海道がんセンター

2024年11月11日作成

Zolbetuximab（ビロイ®）をうまく使うためのTips



01

ビロイ®+化学療法
（mFOLFOX6療法
/CAPOX療法）併用レ
ジメンは、高度催吐性
リスクに分類するのが
妥当。



02

悪心・嘔吐は、ビロイ
®投与開始1時間以内
に多く発現するため、
一次予防と早期対応が
重要。特に初回投与时
は注意が必要。



03

ビロイ®の投与速度と
催吐性に関連性があり、
点滴速度を調整するこ
とで催吐性の軽減が期
待できる。



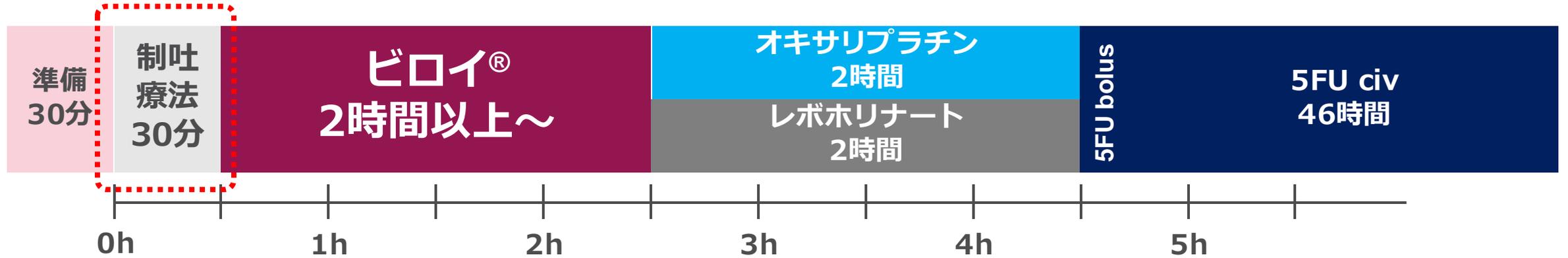
04

悪心・嘔吐のGrade判
定を瞬時に判断するこ
とは難しい。当院では
Face Scaleを用いるこ
ととした。

制吐療法

Zolbetuximab(ビロイ®)を含む化学療法

ビロイ®+mFOLFOX6



ビロイ®+CAPOX



必須：4剤投与

	急性期		遅発期			
	day0	day1	day2	day3	day4	day5
5-HT ₃ 受容体拮抗薬 (パロノセトロン)		 0.75mg				
静注NK ₁ 受容体拮抗薬 (ホスネツピタント)		 235mg				
デキサメタゾン		 9.9mg	 8mg	 8mg	 8mg	
抗ヒスタミン薬 ¹ (d-クロルフェニラミンマレイン酸塩)		 5mg				
オランザピン ²	 5mg	 5mg	 5mg	 5mg	 5mg	

抗ヒスタミン薬¹: これまでの制吐療法の臨床試験では抗ヒスタミン薬の制吐作用は明らかではない。SPOTLIGHT試験・GLOW試験に参加した治験医師の考察として、抗ヒスタミン薬による眠気が制吐効果をもたらした可能性が報告されている。

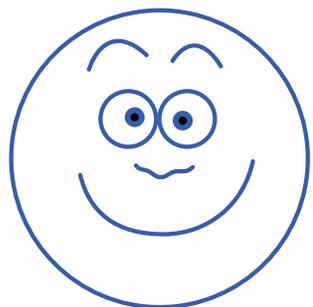
オランザピン²: ① VYLOY®による悪心・嘔吐は投与後早期に発現することが多いため、化学療法当日夕方または就寝前のオランザピン投与では不十分な場合がある。投与前日夜または当日朝にオランザピンの追加投与を検討する必要がある。

② 初回治療時に悪心・嘔吐に対する有効性が不十分であった場合は、オランザピンの投与を検討する。

その他: 胃痛対策として前日からPPI内服、または当日H2ブロッカー(例：ファモジッ)1A静注

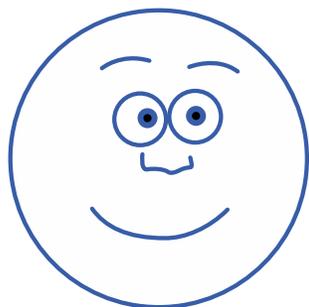
それぞれの患者の状態に応じて、柔軟な変更が必要である。

Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale



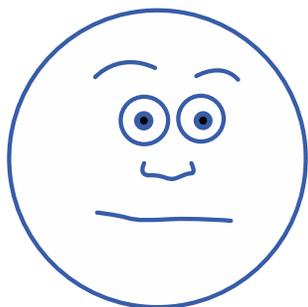
0

まったく
嘔気がない



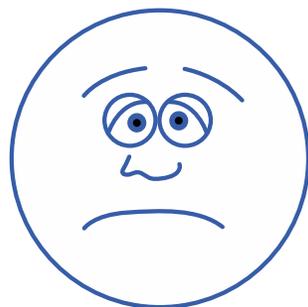
1

ちょっと
だけ嘔気



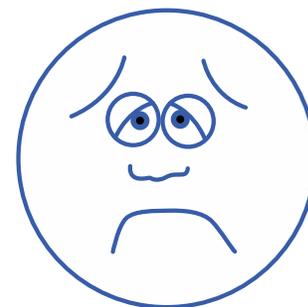
2

それより
もう少し嘔気



3

もっと嘔気



4

かなり嘔気



5

もっとも
強い嘔気

悪心Grade 2 (CTCAE) 相当

*Face Rating Scale (FRS)

患者さんの表情によって痛みの強さを判定する方法です。主に、高齢者や小児において、Visual Analogue Scale (VAS) や Numerical Rating Scale (NRS) の方法で答えることが困難な場合に使われています。

悪心・嘔吐の判定基準には、この疼痛評価法Face Rating Scaleを応用した。

このマニュアルを作成した6名の参加者に、CTCAE悪心G2がFace Rating ScaleのScale 0~5のいずれに相当するかどうかを投票してもらった。

Scale 3が悪心G2に相当すると判定された (6/6:100%)

Face Rating Scale には6段階評価 (0~5)、11段階(0~10) があるが、より簡便な6段階評価法を採用。

6段階評価は電子カルテのFACE Scaleと共通

付録

高度催吐性リスク抗がん薬に対する制吐療法



5-HT₃受容体拮抗薬 **BQ2**

+

NK₁受容体拮抗薬

+

デキサメタゾン **CQ2**

+

オランザピン **CQ1**

BQ1

その他の補助薬

- ・ ロラゼパム
- ・ H₂受容体拮抗薬またはプロトンポンプ阻害薬

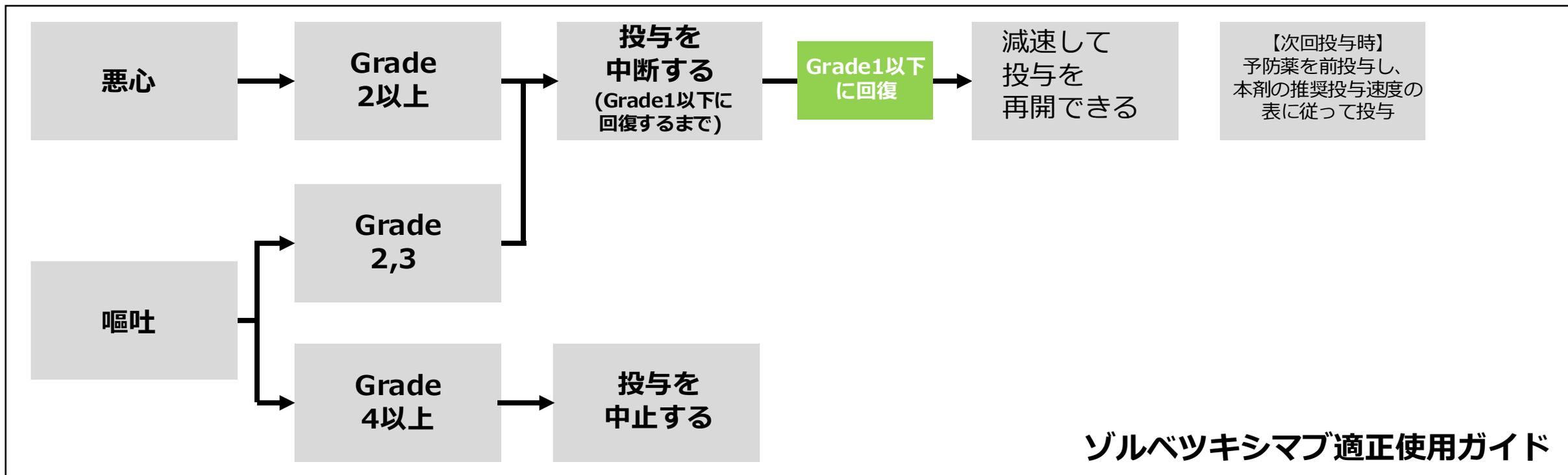


突出性悪心・嘔吐
に対する制吐療法

CQ8

CQ1	オランザピンの追加・併用を強く推奨する。
CQ2	AC療法においては、悪心・嘔吐予防として、デキサメタゾン投与期間を1日に短縮することを弱く推奨する。
CQ8	メトクロプラミド投与を弱く推奨する。
BQ1	オランザピン、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの4剤を用いた制吐療法を行う。 オランザピン併用困難な場合は、5-HT ₃ 受容体拮抗薬、NK ₁ 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの3剤を用いた制吐療法を行う。
BQ2	グラニセトロンなどの第1世代と第2世代のパロノセトロンはほぼ同等であるが、遅発性の制吐効果はパロノセトロンの方が良好や傾向である。また、デキサメタゾン投与期間を短縮する場合、あるいはオランザピン併用が困難な場合、パロノセトロンが優先される。

副作用発現時における本剤の中断・中止等の目安



悪心・嘔吐のGrade分類(NCI-CTCAE ver. 5.0準拠)

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	定義
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分;経管栄養/TPN/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する;内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす	死亡	胃内容が口から逆流性に排出されること

悪心・嘔吐のGrade分類 NCI-CTCAE

悪心・嘔吐のGrade分類(NCI-CTCAE ver. 5.0準拠)

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	定義
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する; 内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす	死亡	胃内容物が口から逆流性に排出されること

悪心・嘔吐のGrade分類(NCI-CTCAE ver. 4.0準拠)

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	定義
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 経管栄養/TPN/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
嘔吐	24時間に 1-2エピソード の嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に 3-5エピソード の嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に 6エピソード以上 の嘔吐; TPN または入院を要する(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	胃の内容物が口から逆流性に排出されること

ガイドラインで取り上げられている制吐薬一覧

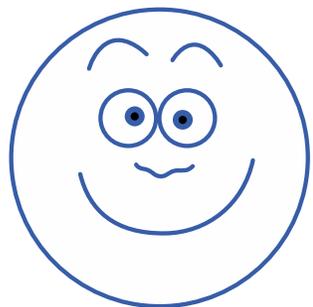
分類	薬剤名	剤形	本邦承認用量
副腎皮質 ステロイド	デキサメタゾン	注射剤	1日3.3~16.5 mg を1~2回に分割して静注, 点滴静注
		錠剤	1日4~20 mgを1~2回に分割して経口
	メチルプレドニゾロン	注射剤	250 mg を1日2回点滴静注
5-HT ₃ 受容体 拮抗薬 (第一世代)	アザセトロン	注射剤	10 mg (塩酸塩として) を1日1回静注
		錠剤	10~15 mg (塩酸塩として) を1日1回経口
	インジセトロン	錠剤	8 mg (塩酸塩として) を1日1回経口
	オンダンセトロン	注射剤	4 mg を1日1回緩徐に静注
		錠剤	4 mg を1日1回経口 効果不十分には同用量の注射液を静注
	グラニセトロン	注射剤	40µg/kg を1日1回静注, 点滴静注
		錠剤	2mg を1日1回経口
	ラモセトロン	注射剤	0.3 mg (塩酸塩として) を1日1回静注
		錠剤	0.1 mg (塩酸塩として) を1日1回経口
	(第二世代)	パロノセトロン	注射剤
NK ₁ 受容体拮抗薬	アプレピタント	カプセル剤	1日目125 mg を, 2日目以降は80 mg を1日1回経口
	ホスアプレピタント	注射剤	150 mgを1日目に1回点滴静注
	ホスネツピタント (アロカリス®)	注射剤	235 mgを1日目に1回点滴静注

ガイドラインで取り上げられている制吐薬一覧

分類	薬剤名	剤形	本邦承認用量
ドパミンD2受容体拮抗薬	ドンペリドン (ナウゼリン [®])	錠剤	10 mg を1 日3 回食前経口
		坐剤	60 mg を1 日2 回直腸内
	メトクロプラミド (プリンペラン [®])	注射剤	7.67 mg を1 日1~2 回筋注, 静注
		錠剤	1日7.67~23.04 mgを2~3回に分割して食前経口
ベンゾジアゼピン系 抗不安薬	アルプラゾラム (ソラナックス [®])	錠剤	0.4~0.8 mg を治療前夜と当日朝 (治療の1~2時間前) に経口
	ロラゼパム (ワイパックス [®])	錠剤	0.5~1.5 mg を治療前夜と当日朝 (治療の1~2時間前) に経口
フェノチアジン系 抗精神病薬 (ドパミンD2受容体拮抗作用)	プロクロルペラジン (ノバミン [®])	注射剤	5 mg を1 日1 回筋注
		錠剤	1日5~20 mgを1~4回に分割して経口
	クロルプロマジン (コントミン [®])	注射剤	10~50 mg (塩酸塩として) を緩徐に筋注
		錠剤	1 日25~75 mg (塩酸塩として) を2~3 回に分割して経口
ブチロフェノン系 抗精神病薬 (ドパミンD2受容体拮抗作用)	ハロペリドール (セレネース [®])	注射剤	0.5~2 mg を4~6 時間ごとに静注
		錠剤	0.5~2 mg を4~6 時間ごとに経口
ベンズイソオキサゾール系 抗精神病薬 (ドパミンD2受容体拮抗作用)	リスペリドン (リスパダール [®])	錠剤 液剤	1.0~1.5 mg を1 日1 回眠前に経口
多受容体作用抗精神病薬 (ドパミンD2・ヒスタミンH1・ 5-HT3・受容体拮抗作用)	オランザピン (ジプレキサ [®])	錠剤	5~10 mg を1 日1 回経口
プロピルアミン系 抗ヒスタミン薬	クロルフェニラミン (ポララミン [®])	注射剤	5 mg (マレイン酸塩として) を1 日3~4 回静注, 皮下注
		散剤	2~6 mg (マレイン酸塩として) を1 日2~4 回経口

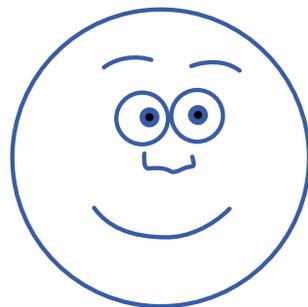
Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale

患者さん用



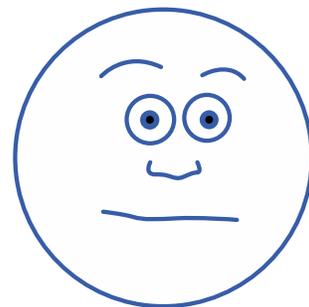
0

まったく
嘔気がない



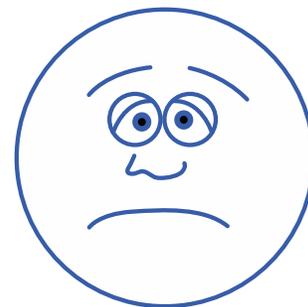
1

ちょっと
だけ嘔気



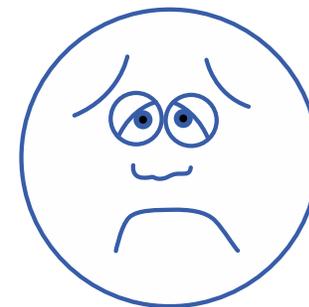
2

それより
もう少し嘔気



3

もっと嘔気



4

かなり嘔気



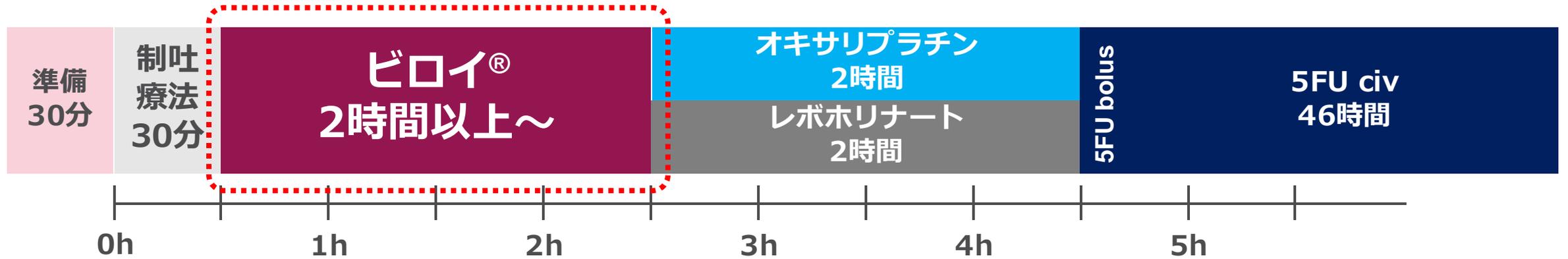
5

もっとも
強い嘔気

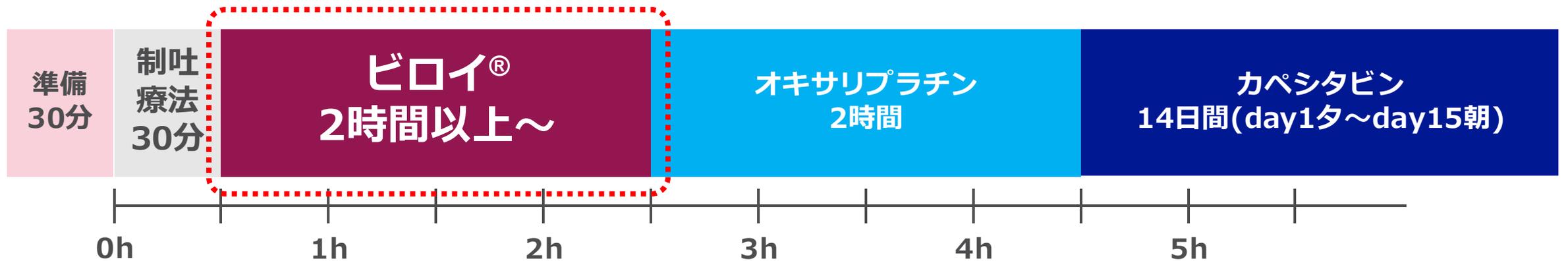
ビロイ[®]投与速度・流量

Zolbetuximab(ビロイ®)を含む化学療法

ビロイ®+mFOLFOX6



ビロイ®+CAPOX



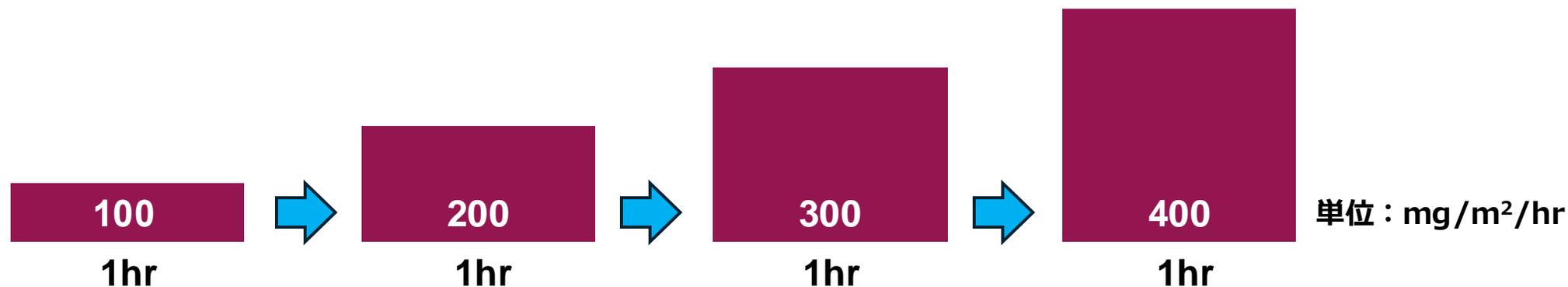
Zolbetuximab(ビロイ®)投与速度

本剤の推奨投与速度

	用量	投与速度	
		投与開始から30~60分後まで	その後
初回	800 mg/m ²	100 mg/m ² /時	200~400 mg/m ² /時
2回目以降	600 mg/m ² (3週間隔)	75 mg/m ² /時	150~300 mg/m ² /時
	400 mg/m ² (2週間隔)	50 mg/m ² /時	100~200 mg/m ² /時

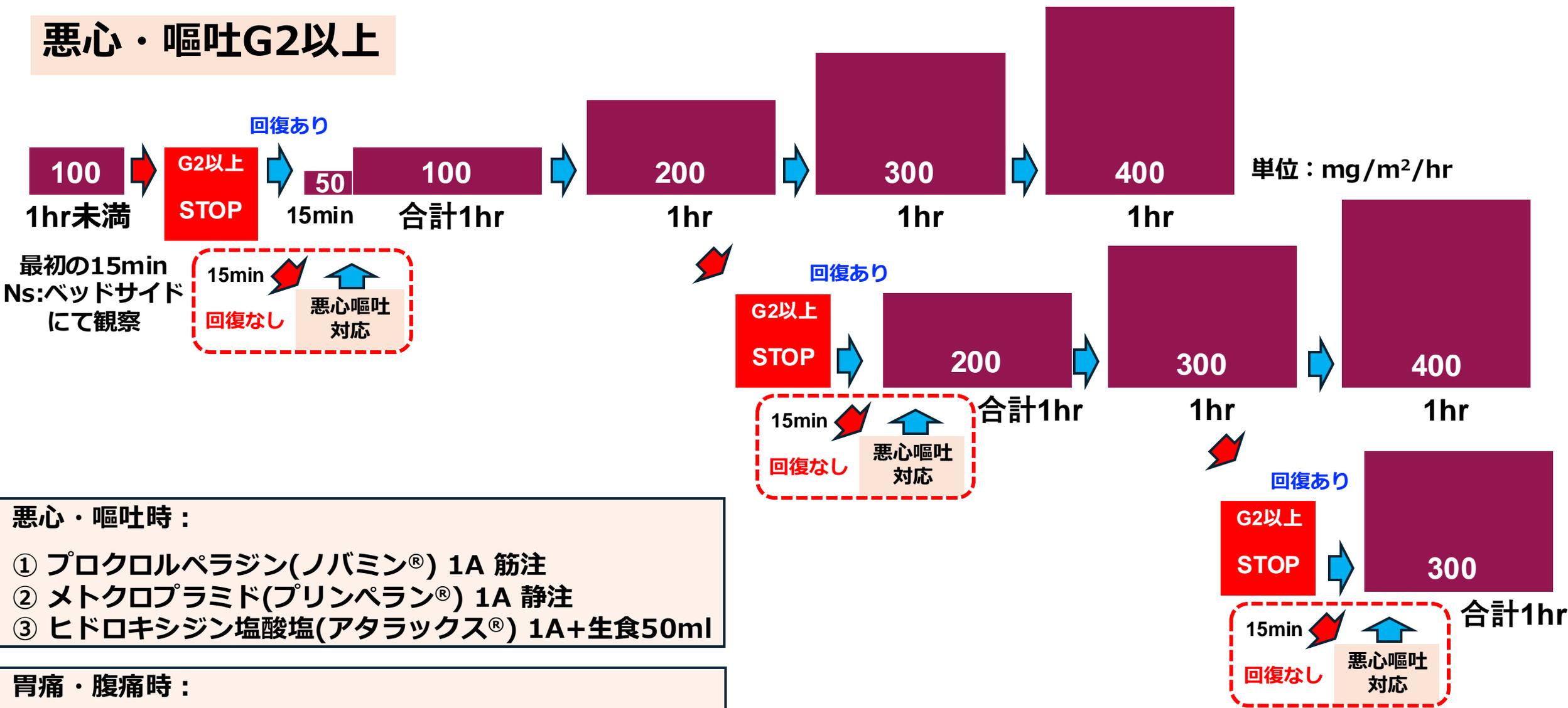
ゾルベツキシマブ適正使用ガイド

悪心・嘔吐G1以下



Zolbetuximab(ビロイ®)投与速度と悪心・嘔吐対応

悪心・嘔吐G2以上



- 悪心・嘔吐時：
- ① プロクロペラジン(ノバミン®) 1A 筋注
 - ② メトクロプラミド(プリンペラン®) 1A 静注
 - ③ ヒドロキシジン塩酸塩(アタラックス®) 1A+生食50ml

- 胃痛・腹痛時：
- ① アセトアミノフェン(アセリオ静注液1000mgバッグ®)
 - ② フルルビプロフェンアキセチル(ロピオン®)+生食50ml

実際はml/hrで運用します：別紙参照

Zolbetuximab(ビロイ®)投与量計算式

自動保存 検索 (Cmd + Ctrl + U)

ホーム 挿入 描画 ページレイアウト 数式 データ 校閲 表示

コメント 共有

条件付き書式 テーブルとして書式設定 セルのスタイル

セル 編集 アドイン データの分析

T25

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1																
2																
3		ビロイ														
4		初回投与	800	mg/m ²			最初の1時間		1-2時間目		2-3時間目		3-4時間目			
5		身長	160	cm			100mg/m ² /h r		200mg/m ² /h r		300mg/m ² /h r		400mg/m ² /h r			
6		体重	57.7	kg			↓		↓		↓		↓			
7		BSA	1.6	m ²			80	mL/hr	160	mL/hr	240	mL/hr	320	mL/hr		
8	入力項目															
9																
10		ピロイ投与量	1280	mg												
		トータル液量	640	mL												
		ピロイ液量	64	mL												
		生理食塩水	576	mL												
							50mg/m ² /h r									
							↓									
							40									
15																
16																
17																
18																
19																

黄色い枠内は自動計算

赤枠の内容を指示コメントへ入力

黄色い枠内は自動計算

準備完了 アクセシビリティ: 検討が必要です

100%

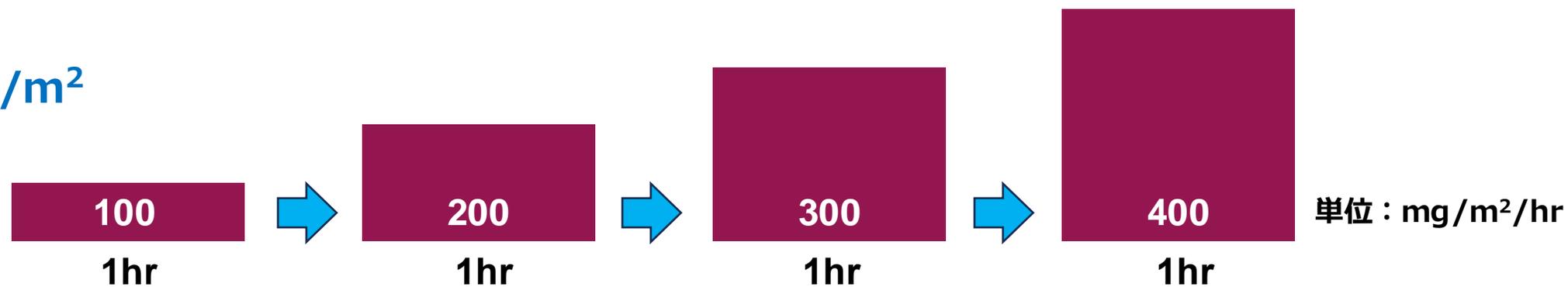
体表面積を入力

黄色
自動的に
計算される

ビロイ®点滴投与液の濃度 : 2.0 mg/mL

初回

800 mg/m²

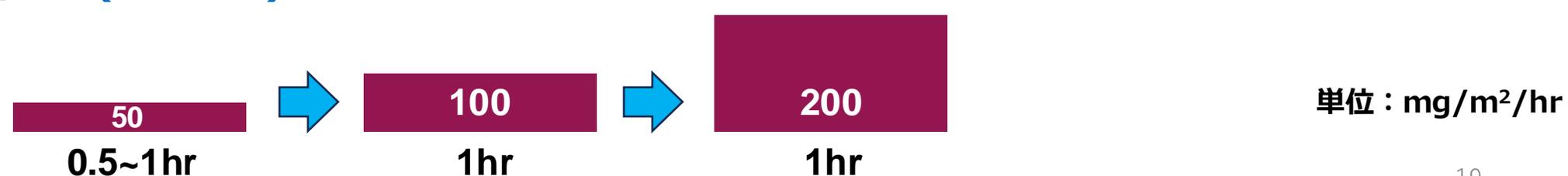


2回目以降

600 mg/m² (3週間隔)



400 mg/m² (2週間隔)



初回投与800mg : 早見表

体表面積(m ²)	100mg/m ² /hr	200mg/m ² /hr	300mg/m ² /hr	400mg/m ² /hr
1.1	50	110	160	220
1.2	60	120	180	240
1.3	60	130	190	260
1.4	70	140	210	280
1.5	70	150	220	300
1.6	80	160	240	320
1.7	80	170	250	340
1.8	90	180	270	360
1.9	90	190	280	380
2.0	100	200	300	400

50mg/m²/hrは100mg/m²/hrの半量

単位 : ml/hr

(3週間隔)

2回目以降投与600mg : 早見表

体表面積(m ²)	75mg/m ² /hr	150mg/m ² /hr	300mg/m ² /hr
1.1	40	80	160
1.2	40	90	180
1.3	40	90	190
1.4	50	100	210
1.5	50	110	220
1.6	60	120	240
1.7	60	120	250
1.8	60	130	270
1.9	70	140	280
2.0	70	150	300

単位 : ml/hr

(2週間隔)

2回目以降投与400mg : 早見表

体表面積(m ²)	50mg/m ² /hr	100mg/m ² /hr	200mg/m ² /hr
1.1	20	50	110
1.2	30	60	120
1.3	30	60	130
1.4	30	70	140
1.5	30	70	150
1.6	40	80	160
1.7	40	80	170
1.8	40	90	180
1.9	40	90	190
2.0	50	100	200

単位 : ml/hr

看護師用

100mg/m²/hr
開始

★開始後15分間
要観察

プリンパ® : 2時間あけて1日3回まで
(ビロイ® 投与中は2回まで)
バミン®, アタックスP® は1回のみ

なし

嘔吐 or 強い悪心

100mg/m²/hrでの
合計投与時間が1時間を超えたら
200mg/m²/hrへup

50mg/m²/hrで再開し
15分後100mg/m²/hrへup

嘔吐 or 強い悪心

①へ
再開可能であれば
100mg/m²/hrで再開

あり

①

投与を中断し
15分間経過観察

症状持続

バミン® 1A筋注または
プリンパ® 1A静注または
アタックスP® 1A点滴後
15分間経過観察

症状持続

Dr.コール

実際の運用





病棟でのベッド運用 に関していくつかの 対策

1. 専用の観察エリアの確保
2. 頻繁なモニタリング
3. 快適な環境の整備
4. 患者教育と支援
5. 食事の工夫
6. 心理的サポート
7. 投与中に出現した悪心・嘔吐
8. 早めの調製を薬剤部に依頼

病棟でのベッド運用に関していくつかの対策(1)

1. 専用の観察エリアの確保：個室対応

- ◆ 嘔気・嘔吐症状のある患者さんを集中管理するために専用の観察エリアや部屋を設ける。
- ◆ 看護師が迅速に対応できるようになる。
- ◆ 匂い等での嘔気誘発や他患者への影響が最小限になる。

2. 頻繁なモニタリング

- ◆ 嘔気・嘔吐症状を迅速に察知し対応する。
- ◆ 定期的なバイタルサインのチェック。
- ◆ インフュージョンリアクションのことも考慮し、心電図モニター装着する。

3. 快適な環境の整備

- ◆ 嘔吐が頻発する可能性があるため、ベッド周りに適切な設備を整えることが必要。
例) 吐物用容器や清潔なタオル、清拭用具などをすぐに使える場所に配置。
- ◆ 室温調整。

4. 患者教育と支援

- ◆ 患者自身が嘔気・嘔吐の対処方法を理解し、適切に対応できるように教育を行う。
例) 飲食物の選び方や摂取タイミング、症状が出た場合の対処法について説明します。
- ◆ 内服後に嘔吐した場合の対応（カペシタビン内服も含む）と注意点（曝露に関することも含めて）について教育が必要。

病棟でのベッド運用に関していくつかの対策(2)

5. 食事の工夫

- ◆ 嘔気を軽減するために、食事内容や提供タイミングを工夫する。
- ◆ 消化の良い食事や少量を頻回に摂取するような食事プランを提案する。

6. 心理的サポート

- ◆ 嘔気・嘔吐が患者の精神的負担になることも多いため、心理的サポートも重要。
- ◆ カウンセリングや精神的な支援を提供し、患者が安心して治療を受けられる環境を整える。

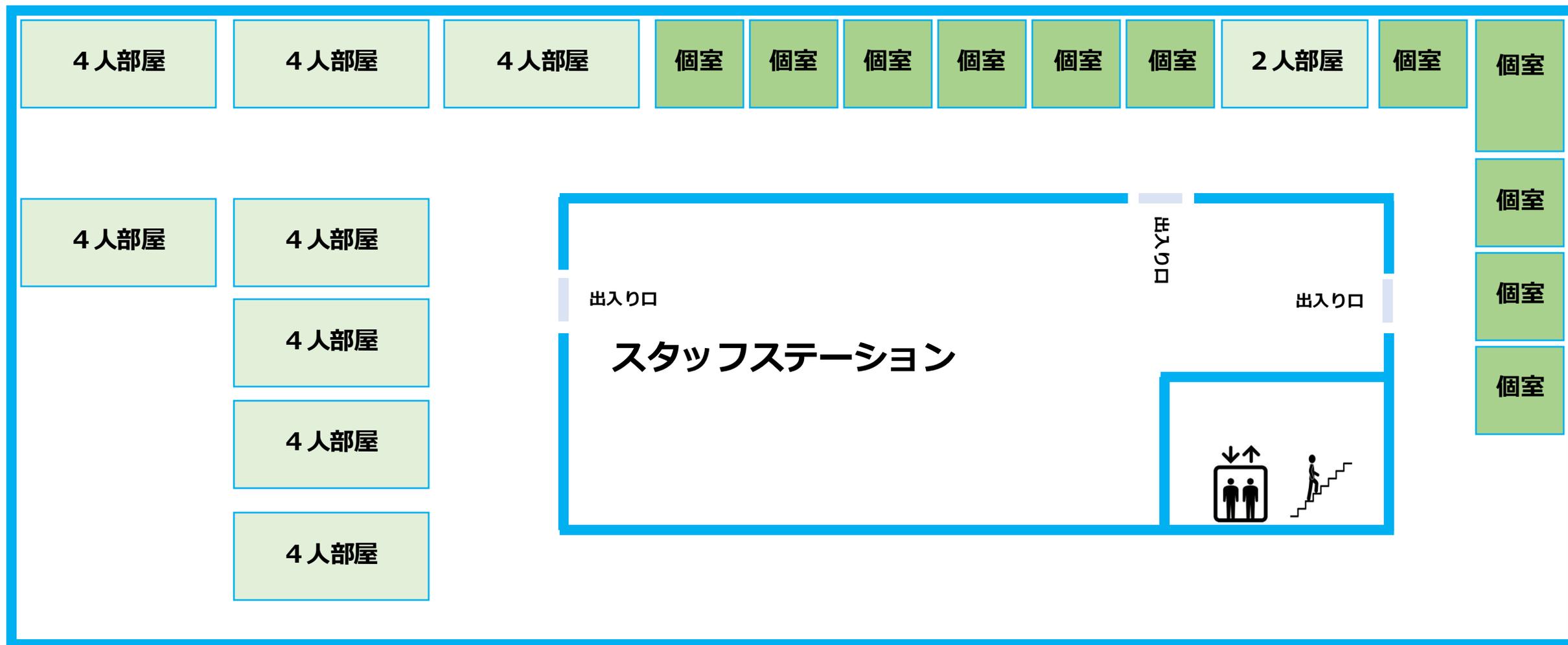
7. 投与中に出現した悪心・嘔吐

- ◆ ビロイ投与中に出現した悪心をどう判断するのかはCTCAE Gradeで判断しにくいいため、スタッフが理解しやすい判断基準を利用する(Face Rating Scaleなど)。

8. 早めの調製を薬剤部に依頼

- ◆ ビロイを含むレジメンは、早めの調製を依頼する。
- ◆ ビロイ投与開始が遅くなると、その後の化学療法終了時間も遅くなり、準夜帯へ影響する可能性がある。
例) AM11までに治療を開始する。

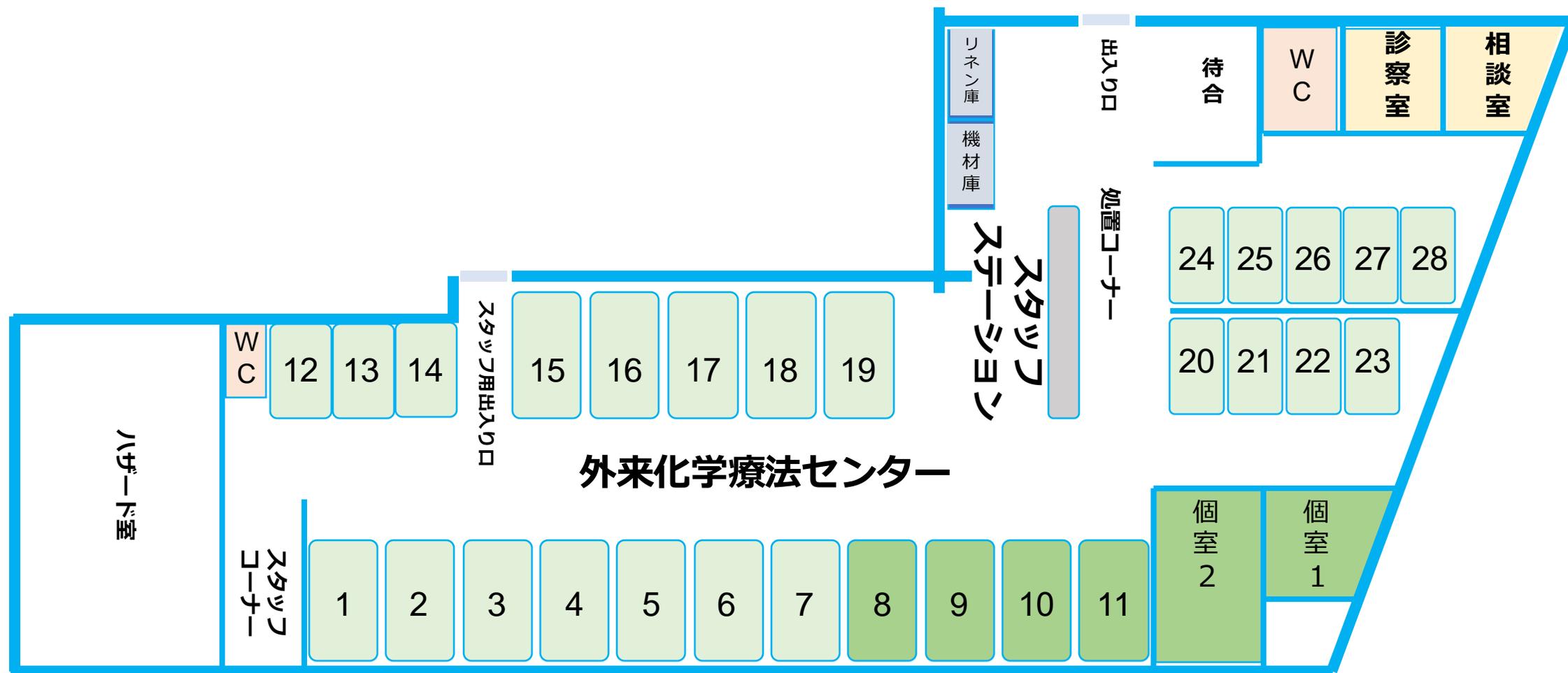
- 初回投与：原則入院治療
- 治療当日：個室を使用



 ビロイ投与時に使用

外来：化学療法センター

- 初回（または前回投与時）、G2以上の嘔気・嘔吐がなかった症例
- スタッフステーションに近いベッドまたは個室を使用



 ビロイ投与時に使用

入院→外来への移行タイミング



その他：PSや倦怠感、患者さんの希望なども考慮する

付録：看護のTips

予防ケア：水分の確保

□水、お茶、レモン水、炭酸水、氷水

«**注意**»冷たいものはオキサリプラチン投与前までとする

予防ケア：食事内容の提案とタイミング

- 患者が食べやすいもの：サンドイッチ、おかゆ、おにぎりなど
- のどごしのよいもの：麺類、ゼリー、卵豆腐など
- 冷たいもの：アイス
- さっぱりしたもの：ヨーグルト、酢の物、果物など
- においや刺激の強いものは避ける：揚げ物・香辛料・脂肪の多い食品・カフェインなど
- 湯気での症状誘発を避けるため、冷食にする
- 少量ずつ回数を増やす

予防ケア：環境の調整と整備

- 可能な限り個室対応
- 室温調整、適切なベッド柵、防水シーツの準備
- 清潔な寝衣と寝具
- ガーグルベースンとビニール袋の準備
- 嘔吐後、汚染した寝衣等すぐに交換できる準備
- ナースコールや履き物、輸液ポンプのコンセントの位置

予防ケア：患者教育

- 治療前に口腔ケアをする
- ゆったりとした服装を着用する
- 前日までに排便コントロールをする
- 前日の睡眠は十分にとる
- 疼痛がある場合は、我慢せずに知らせるよう説明する
- 悪心・嘔吐が生じた場合は、すぐに知らせるよう説明する

予防ケア：心理的なケア

➤ リラクゼーション（その患者にあった方法）

□ 音楽やテレビ

➤ 心窩部に圧迫がかからないようにする

□ 少しベッドをギャッチアップする

➤ 不安の軽減

□ どんなことが不安なのか、心配なのかを具体的に聞いて支援する

□ 悪心が強く出現するのは、初回のみであることが多いことを伝える

悪心・嘔吐が生じた時の対処方法

- 患者が嘔吐した場合は、速やかに嘔吐物を処理する
- 嘔吐後は、含嗽を促す（状況に応じて介助する）
- 汚染した寝衣・防水シーツは速やかに交換する
- ツボ押し（『化学療法をうけるまえに』のパンフレット参照）
- ビロイ®投与中止後、15分経過しても症状が消失しない場合は制吐剤使用
- 薬を内服した後に嘔吐した場合、自己判断で再度内服せず、医療従事者に知らせるよう説明する

ビロイ®投与前日

- 薬剤部へ早めに抗がん薬（ビロイ®）の払い出しを依頼する
- 制吐療法の制吐剤（5種類）を確認
- 病室の確認と室温調整
- 飲食物の確認・準備
- 衣服の確認
- 排便状況の確認と排便コントロール
- 疼痛の有無を確認
- 前日の夜は、良眠を図る

ビロイ[®]投与当日（1）

- 9 : 00 個室移動、シャワー浴、ベッド頭部側に防水シートを敷く
- 10 : 00 間食
ベッド頭部側に防水シート（ロールタイプ）を敷き、予備を準備
ガーグルベースンとビニール袋の準備
- 11 : 00 制吐剤の点滴開始、ベッドのギャッチアップ
心電図モニターの装着(24時間)

ビロイ[®]投与当日（2）

□11：30 ビロイ[®]開始

□13：00 昼食

通常の昼食時間とずれる可能性あり、昼は欠食を検討！

□15：00 間食

□17：00 この頃には治療が終了している予定

バイオマーカー検査



胃癌全身化学療法のための現在の分子バイオマーカーの特徴のまとめ

Variables	有病率	方法	臨床的特徴
HER2	10%~20%	IHC, ISH	<ul style="list-style-type: none"> 近位部に多い。 男性、分化型腫瘍、腸型、リンパ節転移と関連。 PD-L1発現と予後との相関については結論が出ていない。
PD-L1	30%~60%	IHC	<ul style="list-style-type: none"> EBV陽性、MSI高値の胃癌で上昇。 予後との相関は不明。 ニボルマブ：28-8 pharmDx、CPS 5、ペンブロリズマブ：22C3 pharmDx、CPS 1または10。
MSI-high	5%~20%	PCR, NGS, IHC	<ul style="list-style-type: none"> 女性、高齢、Lauren腸型、胃体部/幽門部、早期ステージ、リンパ節転移の低頻度、予後良好と関連。 PCRまたはNGSで検出されたMSI-highとIHCで検出されたMMRdの一致率が高い。 TMB-highと重なる。
EBV	10%	ISH	<ul style="list-style-type: none"> 男性に多く、年齢が比較的若く、胃噴門部/体部、粘膜下層への浸潤があり、リンパ節転移率は低く、予後は良好である。 PD-L1の発現が高く、腫瘍内に免疫細胞が浸潤している。
TMB-high	5%~10%	WES, NGS	<ul style="list-style-type: none"> 免疫療法のための腫瘍診断バイオマーカーと考えられているが、MSI-highを除くと結論は出ない。 最適なカットオフについては結論が出ていない。 MSI-highと重複する。
CLDN18.2	20%~40%	IHC	<ul style="list-style-type: none"> 年齢、性別、腫瘍部位、病期、予後との関連はない。 MMR、EBV、HER2、PD-L1 CPSサブグループを含む様々な分子サブタイプにほぼ均等に分布。
FGFR2	5%~15%	IHC, ISH, NGS	<ul style="list-style-type: none"> FGFR2増幅は胃癌で最も一般的な変化である。 FGFR2増幅とFGFR2アイソフォームIIb (FGFR2b) のIHC染色との間には強い相関がある。 FGFR2増幅とHER2増幅は相互に排他的である。 MSS腫瘍および低レベルのPD-L1発現と関連する。 深部浸潤、高率のリンパ節転移、進行期、予後不良と関連する。

HER2 = human epidermal growth factor 2; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; EBV = Epstein-Barr virus; MSI = microsatellite instability; CPS = combined positive score; PCR = polymerase chain reaction; NGS = next-generation sequencing; MMRd = mismatch repair deficiency; TMB = tumor mutational burden; WES = whole-exome sequencing; CLDN18.2 = claudin 18.2; MMR = mismatch repair; FGFR2 = fibroblast growth factor receptor 2; MSS = microsatellite stable.

「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第1版



一般社団法人 **日本胃癌学会**
Japanese Gastric Cancer Association

第1版

2024/04/25

「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第1版

・検査の手引き 発出にあたって

胃癌は、本邦での癌部位別罹患患者数（2019年）および死亡数（2022年）とも男性3位、女性4位であり、ピロリ菌除菌の普及等によりその数は減少傾向にあるものの、依然として切除不能進行・再発胃癌（進行胃癌）の予後は不良である。

進行胃癌に対する分子標的治療薬は長らく抗HER2抗体薬（トラスツズマブ）のみであったが、米国TCGA (The Cancer Genome Atlas) プロジェクトからの報告など、治療対象の候補となる複数のバイオマーカーが明らかになっている。これを踏まえ、2024年4月現在、免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ）および抗HER2抗体薬複合体（トラスツズマブ デルクステカン）が承認されており、さらに、2024年3月本邦で薬事承認となった抗Claudin (CLDN)18.2抗体薬（ゾルベツキシマブ）の臨床活用が期待されている。さらに免疫チェックポイント阻害薬（pembrolizumab）の進行胃癌一次治療での適応拡大も承認待ちの状況である。

これに伴い、胃癌における薬剤適応判定のためのバイオマーカーもHER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅のほか、PD-L1発現（CPS: combined positive score）、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H; microsatellite instability-high)/ミスマッチ修復機能欠損(dMMR; deficient/MMR)、高腫瘍遺伝子変異量(TMB-H; tumor mutation burden-high)、CLDN18発現が追加となっている。これらのバイオマーカー検査は、いずれも病理組織検体を利用するもので、胃癌患者が有効な分子標的治療薬による治療機会を逸することがないよう、多くは生検検体と予想される病理組織標本を効率的に利用するための検査実施アルゴリズムが必要と考えた。

このような背景を踏まえ、日本胃癌学会では胃癌を専門とする病理医、腫瘍内科医、消化管内視鏡医、バイオマーカーの専門家により本検査の手引きを策定した。本邦における胃癌診療の一助になれば幸いである。

日本胃癌学会理事長 掛地 吉弘

・検査の手引き作成委員会

委員長	桑田 健	国立がん研究センター東病院遺伝子診療部門/病理・臨床検査科
副委員長	室 圭	愛知県がんセンター薬物療法部
委員	安藤 孝将	富山大学附属病院第三内科
	牛久 哲男	東京大学大学院人体病理学・病理診断学
	九嶋 亮治	滋賀医科大学医学部病理学講座
	高張 大亮	群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 腫瘍内科学分野
	畑中 豊	北海道大学病院先端診断技術開発センター
	山口 研成	がん研究会有明病院消化器化学療法科

背景： 進行胃癌の1次治療に抗HER2抗体薬トラスツズマブや免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブに加え、今年3月に抗Claudin (CLDN) 18.2抗体薬ゾルベツキシマブが承認され、今後さらに免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブの適応拡大承認が見込まれている。

ゾルベツキシマブ：**SPOTLIGHT試験、GLOW試験**

ペムブロリズマブ：**KEYNOTE-859試験**

すでに承認

検査の手引き：3つのポイント

- ① **HER2検査とCLDN18.2検査の位置関係をどうするか**
- ② **PD-L1検査をどうしたら良いのか(ペムブロリズマブが1次治療に適応拡大承認)**
- ③ **MSI (マイクロサテライト不安定性) やMMR (ミスマッチ修復機能) 検査について**

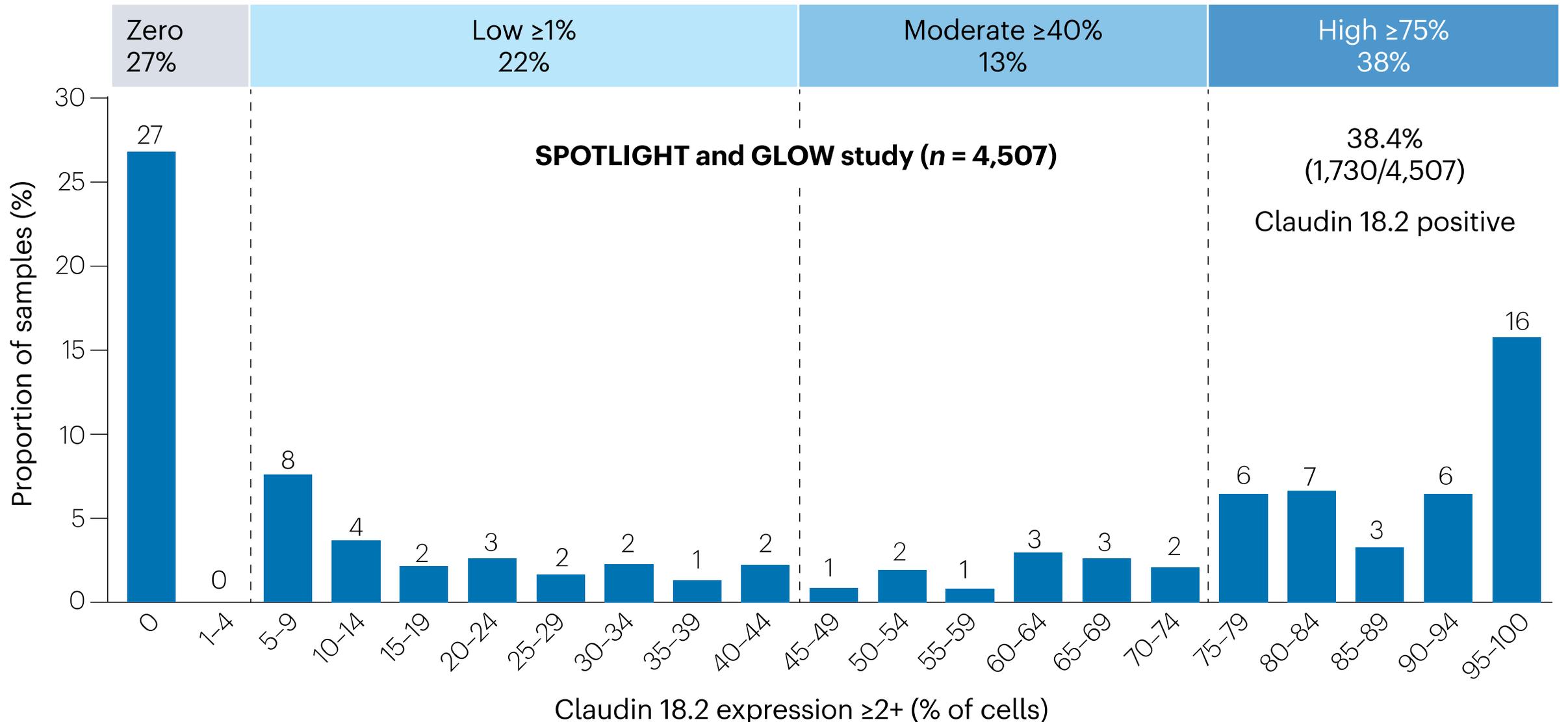
4検査同時実施が基本：

施設によっては、4つの検査を同時にできない場合がある。そのため検査の手引きには、4つを同時に検査しない（できない）場合の3つのパターンを提案。

1.1版の主な改定ポイント

- ① **MSI/MMR検査の互換性**
- ② **MSI/MMR検査の保険適応**
- ③ **PD-L1検査 (22-8/22C3)の互換性**

CLDN18.2の発現は双極性を示す



切除不能進行・再発胃癌：実施タイミングのスキーム

1. 4検査同時実施する場合

(本手引きにおいて**もつとも推奨**される検査タイミング)

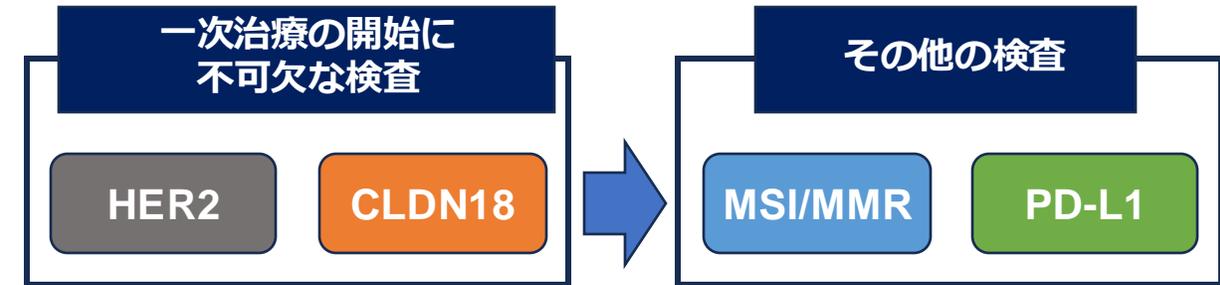
4検査が確実に実施できる環境が必要



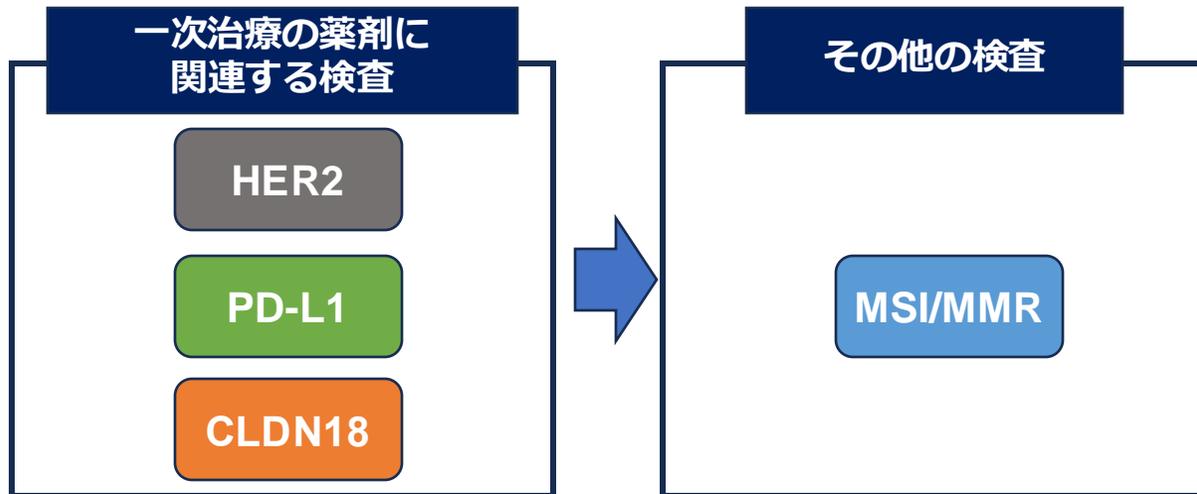
2. 4検査を同時に実施しない場合

(4検査同時検査が**不可**の場合)

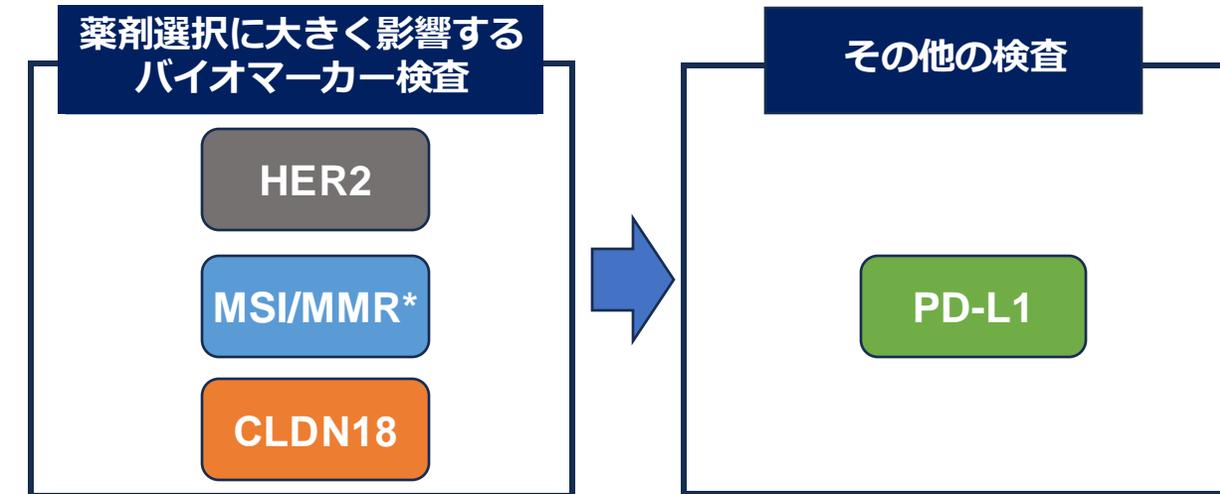
- ① 一次治療の開始に不可欠な HER2 検査と CLDN18 検査を実施する



- ② 一次治療の薬剤に関連するHER2検査、PD-L1検査と CLDN18検査を実施する



- ③ 薬剤選択に関連するバイオマーカーである、HER2検査、MSI/MMR判定検査とCLDN18検査を実施する



2024年5月：病理部・部長と協議

協議前

HER2	HER2-IHC ：院内検査 HER2-DISH：院内検査 HER2-FISH：外注
CLDN18	未測定
MSI/MMR	MSI：外注
PD-L1	28-8：外注

ベンタナ
ベンチマーク
ULTRA



当院にはあった

協議後

HER2	HER2-IHC ：院内検査 HER2-DISH：院内検査 HER2-FISH：外注
CLDN18	CLDN-IHC ：院内検査
MSI/MMR	MMR-IHC ：院内検査 MSI：外注
PD-L1	28-8：外注 22C3：外注

1. 4検査同時実施する場合

(本手引きにおいてももつとも推奨される検査タイミング)

4検査が確実に実施できる環境が必要

4検査同時実施

HER2

CLDN18

MSI/MMR

PD-L1

院内検査 . . . 生検結果3日+3~5日

HER2

CLDN18

MMR

院外検査 . . . 生検結果3日+7日

PD-L1

分子病理診断検査事前依頼書(消化器)

H-

ID:

氏名:

依頼日: 年 月 日

依頼者:

連絡先:

検査項目

MSI検査/MMRタンパク(MSH6,MSH2,PMS2,MLH1) (どちらかに)

*目的 コンパニオン診断 その他()

*MSI検査:条件を満たさない場合 連絡ください 中止 実施 MMRへ変更

胃癌 PD-L1 IHC(28-8) 胃癌 HER2
(score2の場合DISHへ進む)

胃癌 CLDN18

大腸癌 RAS+BRAF 遺伝子変異 大腸癌 HER2
(score2の場合FISHへ進む)

保険適用の条件

- 2020年の診療報酬改定により、「すべての固形がん」を対象にMSI/MMR検査が保険適用となりました。
- 標準的な治療が困難な固形がんの患者さんであれば、MSI/MMR検査を保険診療で受けることができます。

保医発 0305第1号 令和2年3月5日**D004-2 悪性腫瘍組織検査**

マイクロサテライト不安定性検査については、リンチ症候群の補助を目的とする場合、又は局所進行若しくは転移が認められた標準的な治療が困難な固形癌の抗悪性腫瘍剤による治療法の選択薬剤治療方針の選択を目的とする場合に、当該検査を実施した後に、もう一方の目的で当該本検査を実施した場合にあっても、別に1回に限り算定できる。

早期大腸癌におけるリンチ症候群の除外を目的としてBRAF遺伝子検査を実施した場合にあっては、K-ras遺伝子検査又はRAS遺伝子検査を併せて算定できないこととし、マイクロサテライト不安定性検査を実施した年月日を、診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

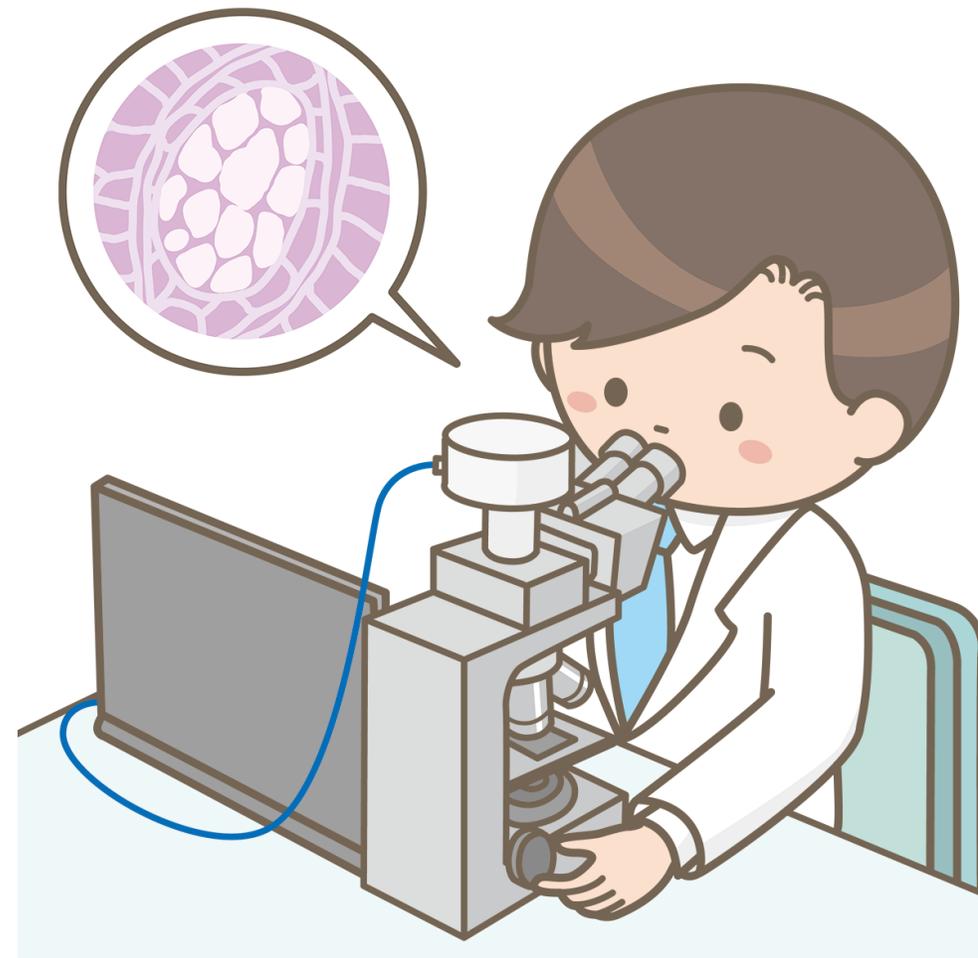
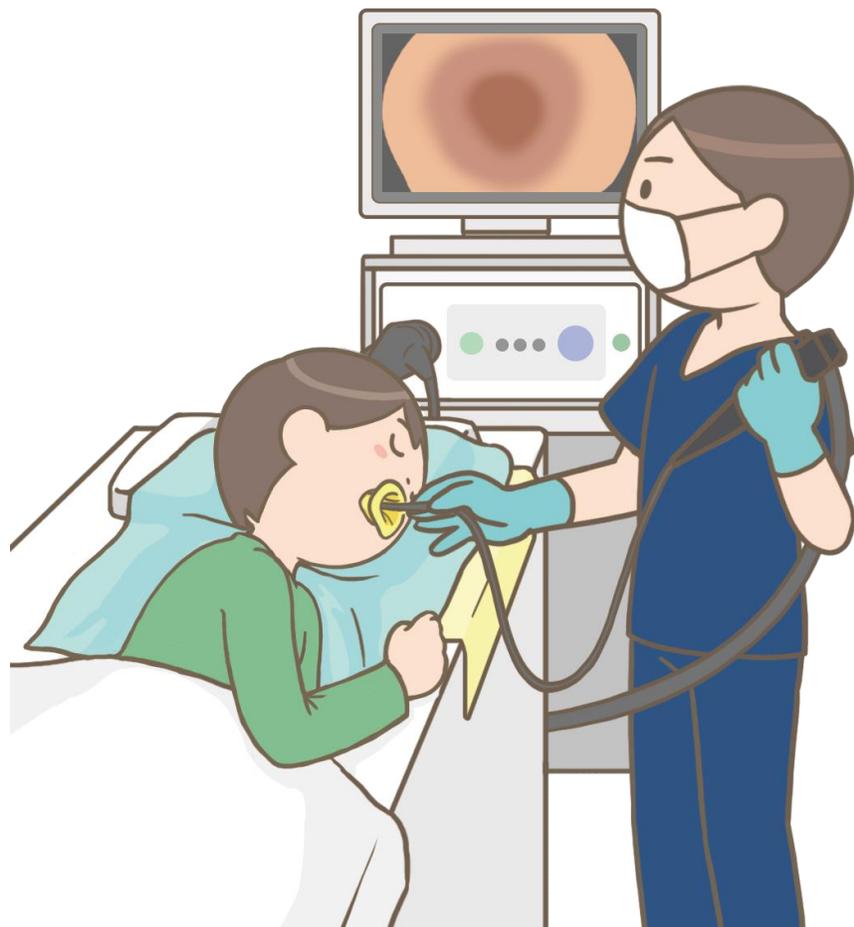
保医発0930第9号 令和4年9月30日**D004-2 悪性腫瘍組織検査**

ミスマッチ修復タンパク免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製は、病理組織標本を作製するにあたり免疫染色を行った場合に、次に掲げる場合において、患者1人につき1回に限り、本区分を準用して算定できる。

ア 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤の固形癌患者への適応を判定するための補助に用いる場合

イ 大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助に用いる場合

ウ 大腸癌における抗悪性腫瘍剤による治療法の選択の補助に用いる場合



病変部よりなるべく多くの生検
例：生検ビン2ビン（各々5個ずつ）

氏名	所属	資格	E-mail
佐川 保	消化器内科・ 腫瘍内科	日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法専門医・指導医 日本がん治療認定医機構 がん治療認定医	stamotsu@jk9.so-net.ne.jp
高田 慎也	薬剤部	日本医療薬学会 がん指導薬剤師 日本医療薬学会 がん専門薬剤師	takada.shinya.fa@mail.hosp.go.jp
梅原 健吾	薬剤部	医療薬学専門薬剤師 外来がん治療専門薬剤師	umehara.kengo.ku@mail.hosp.go.jp
野口 唯香	薬剤部	薬剤師	noguchi.yuika.bn@mail.hosp.go.jp
泉 美保	看護部	がん薬物療法看護認定看護師	izumi.miho.un@mail.hosp.go.jp
高瀬 たまき	看護部	がん化学療法看護認定看護師	takase.tamaki.qc@mail.hosp.go.jp